

**РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ**

НА Д-Р ТАНЯ КИРИЛОВА ШИВАЧЕВА, ДМ

ПРЕДСТАВЕНИ ЗА УЧАСТИЕ В КОНКУРС

ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНА

ДЛЪЖНОСТ „ДОЦЕНТ“

В ОБЛАСТ НА ВИСШЕТО ОБРАЗОВАНИЕ 7. ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И СПОРТ,

ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ 7.1. МЕДИЦИНА,

СПЕЦИАЛНОСТ «РЕВМАТОЛОГИЯ»

КЪМ ПЪРВА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ, ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА,

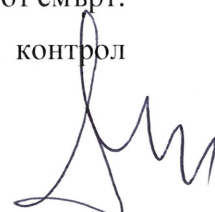
НА МУ „ПРОФ. П. СТОЯНОВ“, ГР. ВАРНА

**А-1 ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН "ДОКТОР"**

Т. Шивачева. Изследване на клиничната активност на болни от ревматоиден артрит, провеждащи лечение с биологични средства, МУ- Варна, 2019

**Резюме:**

Застаряването на населението става все по-очевидно в индустриализираните страни. Увеличаване на средната продължителност на живот на населението и намаляване на раждаемостта рефлектират в този факт. При застаряващо население се очаква, че броят на болните от възпалителен артрит, включително Ревматоиден артрит (РА) ще нараства пропорционално. Болните от РА имат значимо по- висок риск от смърт. Независимо от въвеждане на нови скъпоструващи лечения и стратегии за контрол



активността на РА, няма ясни и сигурни доказателства за увеличена продължителност на живот при тези болни. Те умират по - рано (живеят по-кратко) в сравнение с общата популация.

Установяват се тенденции за намаляване на тази „прекомерна“ смъртност в последните 1 – 2 години, но трайна, значима редукция на смъртността при тези болни засега не е доказана.

Цел: Да се оптимизира оценката на клиничната активност на ревматоидния артрит с оглед подобряване на дългосрочна прогноза на болните.

В изследването са включени 195 болни от РА, които провеждат биологична терапия. При 70,3% от болните се установяват придружаващи заболявания. Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) представляват най – голям дял от всички придружаващи заболявания (61,5%). Съчетанието РА и ССЗ се характеризира с: по-често използване на кортикостероидна терапия (70%), по-рядко прилагане на Метотрексат, по-голям брой болезнени стави, по-високи стойности на VAS, по-високи стойности на DAS28 (СУЕ и CRP), които въпреки благоприятното повлияване с биологични средства остават по-високи през целия проследен период, по-висока осреднена активност на РА през целия изследван период, представена синхронно с двата варианта на DAS28 -(СУЕ и CRP).

Анализът на активността на РА по време на изследвания период установява: осреднена активност на РА изразена с DAS28 (СУЕ) е по-висока от осреднена активност на РА изразена DAS28 (CRP), съществени разлики при категоризиране на активността на РА според постигнатия отговор, представен чрез обща скала за двете версии на DAS28

Рисковият профил за повишена СС заболяемост и смъртност при болни с РА, които провеждат биологично-активна терапия е в зависимост от: болестната активност, определена чрез DAS28 (CRP) (стойности  $<3,2$  –по-благоприятен рисков профил), комбинацията със синтетични средства (MTX) (по-благоприятен рисков профил) съпътстващата КС терапия (по-лош рисков профил). Значително намаляване на прогнозната вероятност за развитие на ССЗ може да се постигне с: намаляване на границата, категоризираща болните в състояние на ниска активност чрез DAS28 (CRP)  $<2,67$  (11,3% редукция на прогнозната вероятност), използване на осреднени стойности



на показателя за изразяване на фоновата възпалителна активност, приложение на MTX в терапевтичния модел, преустановяване на лечението с КС при първа възможност.

---

Study of the clinical activity of patients with rheumatoid arthritis conducting treatment with biological drugs

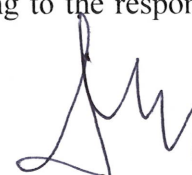
Summary: The aging of the population is becoming increasingly apparent in industrialized countries. Increasing the average life expectancy of the population and reducing the birth rate reflect in this fact. In an aging population, the number of patients with inflammatory arthritis, including rheumatoid arthritis (RA), is expected to increase proportionally. Patients with RA have a significantly higher risk of death. Despite the introduction of new costly treatments and strategies to control RA activity, there is no clear and reliable evidence of increased life expectancy for these patients. They die earlier (live shorter) compared to the general population. Trends have been identified in reducing this "excessive" mortality in the last 1 - 2 years, but a stable, significant reduction in mortality in these patients has not yet been demonstrated.

Trends have been identified in reducing this "excessive" mortality in the last 1 - 2 years, but no lasting, significant reduction in mortality in these patients has been demonstrated.

Objective: To optimize the evaluation of the clinical activity of rheumatoid arthritis in order to improve the long-term prognosis of patients.

The study included 195 RA patients undergoing biological therapy. Accompanying diseases were found in 70.3% of patients. Cardiovascular disease (CVD) accounts for the largest proportion of all comorbidities (61.5%). The combination of PA and CVD is characterized by: more frequent use of corticosteroid therapy (70%), less frequent administration of MTX, greater number of painful joints, higher VAS values, higher DAS28 values (ESR and CRP), which, despite favorable biological response, remained higher throughout the follow-up period, higher average RA activity throughout the study period, presented synchronously with the two variants of DAS28 - (ESR and CRP).

An analysis of RA activity during the study period finds: the average activity of RA expressed by DAS28 (ESR) is higher than the average activity of RA expressed by DAS28 (CRP), significant differences in the categorization of RA activity according to the response achieved, presented via a common scale for both versions of DAS28.



The risk profile for increased cardiovascular morbidity and mortality in RA patients receiving biologically active therapy is dependent on: DAS28 (CRP) disease activity (values <3.2 - more favorable risk profile), combination with synthetic agents (MTX) (more favorable risk profile) concomitant CS therapy (worse risk profile). A significant reduction in the prognosis for CVD can be achieved by: reducing the categorization of patients in low-activity status through DAS28 (CRP) <2.67 (11.3% reduction in prognosis), using averages the indicator for expression of background inflammatory activity, administration of MTX in the therapeutic model, discontinuation of corticosteroid treatment at the earliest opportunity.

### В-3. ХАБИЛИТАЦИОНЕН ТРУД – МОНОГРАФИЯ

Т. Шивачева. Болният от ревматоиден артрит- настояще и бъдеще, Университетско издателство МУ- Варна, 2020, ISBN 978-619-221-231-5

#### **Резюме:**

Пълно и подробно са разгледани съвременните достижения в ревматологичната наука. Отразени са и са онагледени ключовите характеристики в етиопатогенезата и предклинична (автоимунна) фаза на ревматоидния артрит (РА). Обобщено е развитието на критерии за диагноза, настоящи препоръки за лечение със синтетични и биологични болестопроменящи медикаменти, съвременни стратегии и цели при лечение и контрол на активността на РА.

Дефинирани и съпоставени са индекси за оценка на активността на РА, тяхното развитие във времето, формули за изчислението им и скали за категоризиране на активността на заболяването (ремисия, ниска, умерена и висока). Обсъдена е значимостта на „остатъчната“ възпалителна активност при лечение с болестопроменящи средства за рентгенографска прогресия на РА, за инвалидизация на болните и развитие на необичайно голям брой съпътстващи заболявания.



Разгледани са придружаващите заболявания и остатъчната активност като причини за по – ранна смърт при болни от РА. Дефинирани са разликите между коморбидност и мултиморбидност. Мултиморбидният подход е определен, като по – цялостен, който разглежда болния, а не едно заболяване от интерес и е по - подходящ при болни от РА. Той отразява цялостното здравословно състояние на пациента, може да бъде полезен с оглед по -добро качество и продължителност на живот.

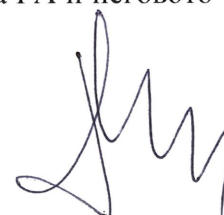
Анализирано е съвременното състояние на проблема с преждевременна смърт при болни от РА, основните причини за смърт при тях и тенденциите на нивото на смъртност в ерата на биологичната терапия. Отделено е специално внимание на сърдечно-съдовите заболявания, като основна причина за смърт при болни от РА. Анализирани са рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания при тези болни, които са разделени на традиционни и такива, свързани с природата на РА, като хроничен възпалителен процес.

За първи път у нас са анализирани придружаващи заболявания при болни от РА, които провеждат лечение със скъпо струващи биологични медикаменти и се определя 10-годишна прогноза за преживяемост при тях. Анализирани са всички придружаващи заболявания, които представляват значителна независима заплаха за преживяемост при болни от РА.

Използвани са Международната класификация на болестите, десета ревизия (ICD-10) и Charlson comorbidity index (CCI), който е оценен при всеки болен въз основа на комбинацията възраст/коморбидност. Тежестта на CCI е категоризирана в три степени: лека (с оценка на CCI от 1–2), умерена (с оценки на CCI 3–4) и тежка (с оценка на CCI  $\geq 5$ ).

Изчислена е прогнозна 10-годишна преживяемост с оригинална формула на Mary Charlson. Получена е единна прогностична променлива, съчетаваща възраст и коморбидност, която е показателна за последващ риск от смърт.

Определени са ключови предиктори, свързани със същността на РА и неговото лечение, определящи 57% от предвидената 10-годишна преживяемост.



Ранна диагноза и лечение с комбинация от синтетични и биологични болестопроменящи средства на РА, оценка на активността с надеждни комбинирани показатели, могат да се отразят в по-добра прогноза по отношение на качество и продължителност на живот

---

T. Shivacheva. Patient with rheumatoid arthritis - present and future

**Summary:**

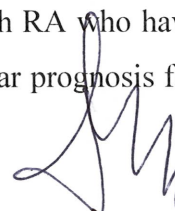
The modern achievements in rheumatology are examined in full and in detail. The key features in etiopathogenesis, the preclinical (autoimmune) phase of rheumatoid arthritis (RA), are reflected and illustrated. The development of diagnosis criteria, current recommendations for treatment with synthetic and biological disease-modifying drugs, current strategies and goals for the treatment and control of RA activity are summarized.

Clinically applicable index scores for evaluating RA activity, their development over time, formulas for calculating them, and scales for categorizing disease activity (remission, low, moderate and high) are defined and compared. The importance of "residual" inflammatory activity in the treatment of disease-modifying agents for radiographic progression of RA, for the disability of patients and the development of an unusually large number of comorbidities are discussed.

Co-morbidities and residual activity are considered as causes of early death in RA patients. The differences between comorbidity and multimorbidity are defined. The multimorbid approach is defined as more comprehensive, addressing the patient rather than a disease of interest and more appropriate in patients with RA. It reflects the overall health of the patient, may be helpful in view better quality and life expectancy.

The current state of the problem of premature death in RA patients, the main causes of death in them and the trends of the mortality rate in the biological therapy era are analyzed. Especially attention is paid to cardiovascular disease as a major cause of death in RA patients. The risk factors for cardiovascular disease in these patients, which are divided into traditional and those related to the nature of RA, as a chronic inflammatory process, are analyzed.

For the first time in Bulgaria, accompanying diseases in patients with RA who have been treated with expensive biological drugs have been analyzed and a 10-year prognosis for



their survival is determined. All co-morbidities that represent a significant independent threat to survival in RA patients were analyzed.

The International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) and the Charlson comorbidity index (CCI) were used, which was evaluated in each patient on the basis of the age / comorbidity combination. CCI severity is categorized into three grades: mild (with a CCI score of 1-2), moderate (with a CCI score of 3-4) and severe (with a CCI score  $\geq 5$ ).

An estimated 10-year survival with the original Mary Charlson formula is calculated. A single prognostic variable was obtained, combining age and comorbidity, which is indicative of a subsequent risk of death.

Key predictors related to the nature of RA and its treatment were obtained, accounting for 57% of the forecast 10-year survival.

Early diagnosis and treatment with a combination of synthetic and biological disease-causing agents of RA, activity evaluation with reliable combined indicators, may result in a better prognosis in terms of quality and life expectancy

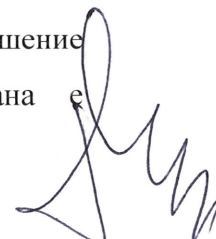
Г-7. ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ ИЗДАНИЯ, РЕФЕРИРАНИ И ИНДЕКСИРАНИ В СВЕТОВНОИЗВЕСТНИ БАЗИ ДАННИ С НАУЧНА ИНФОРМАЦИЯ:

1. .Т. Шивачева, Д. Карастатов, Увреждане на коронарните съдове при ревматични заболявания, Ревматология, 2000, 8,3,11-14

**ISSN:1310-0505**

**Резюме:**

Обобщени и задълбочено анализирани са актуални познания относно акцелерирана ранна коронарна атеросклероза при болни от РА. Представени са пълно и подробно естеството и особеностите на „липидния парадокс“ при болни с високо активен РА. Обсъдени са въпроси за въздействието на симптоматични и бавнодействащи медикаменти върху липидния профил на болни от РА, както и за тяхното отношение към кардио-васкуларните проблеми при ревматично болните. Разгледана е



терапевтичната стратегия при нестабилна ангина пекторис и остър инфаркт на миокарда при болни от ревматични заболявания.

---

## Damage to coronary vessels in rheumatic diseases

### Summary:

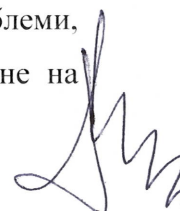
Current knowledge of accelerated early coronary atherosclerosis in RA patients is summarized and thoroughly analyzed. The nature and features of the "lipid paradox" in patients with highly active RA are presented in full and in detail. Questions about the effects of symptomatic and slow acting drugs on the lipid profile of RA patients, as well as their relationship to cardio-vascular problems in rheumatic patients, were discussed. The therapeutic strategy for unstable angina and acute myocardial infarction in patients with rheumatic diseases is reviewed.

- 
2. K. Bojkova, T. Shivacheva, B. Varbanova, Diagnosis and evolution of reactive arthritis induced by yersinia enterocolitica, Problems of Infectious and Parasitic Diseases, 2000, 28, 2, 20-22

**ISSN: 0204-9155**

### Резюме

Реактивният артрит е възпалително ставно заболяване, причинено от бактерии, включително *Yersinia enterocolitica*. Този индуциран от микроорганизъм артрит обикновено се овладява за няколко месеца, но в случаите с подостър и хроничен рецидивиращ ход често прави диагностични, терапевтични и прогностични проблеми, интересни за обсъждане. **Цел:** Да се създаде прогностичен модел за доказване на





диагностичната стойност на клинично-имунологични критериите при болни, страдащи от реактивен артрит, причинен от *Yersinia enterocolitica*, независимо от антибактериалната и/или имуномодулиращата терапия. **Материал и методи:** Изследвани са 37 пациенти с *Yersinia enterocolitica* индуциран реактивен артрит. Те са разделени на три групи според лечението: (i) с Доксициклин ® (ii) със Сулфасалазин ® и (iii) с нестероидни противовъзпалителни лекарства и физиотерапия. Резултатите са получени чрез индивидуален, матричен и непараметричен анализ. **Резултати:** Математическата стойност на индекс М, получена чрез вариационен анализ, показва тенденция към спад при пациенти, лекувани с Доксициклин ® ( $p < 0,005$ ). Болните, лекувани със Сулфасалазин ®, показват тенденция за благоприятно повлияване, което се наблюдава и при пациенти от третата група. Болките с възпалителен характер и сакроилеит персистират в положителна корелационна зависимост, за разлика от други клинични критерии. Установено е намаление или изчезване на на аглутиниращи антитела, както и клинично изразения уретрит, простатит (цервицит). Резултатите налагат пренареждане на критериите за оценка в две групи: А-свързано с ангажиране на гръбначния стълб и сакроилиачните стави ( $r = 0.44$ ) и група – свързани с етиологичната диагноза ( $r = -0.15; -0.46; -0.56$ ). **Заключение:** спондилоартропатията персистира, независимо от вида на лечението. Нивата на серумни антитела и клинично проявените цервицит/простатит и уретрит се определят, като свързани с етиологията, а не с прогнозата..

Ключови думи: *Yersinia enterocolitica*, реактивен артрит, терапия и еволюция

---

Diagnosis and evaluation of reactive arthritis induced by yersinia enterocolitica

К. Bojkova<sup>1</sup>, Т. Shivacheva<sup>2</sup>, В. Varbanova<sup>3</sup>

1. Department of microbiology and virology, 2. Department of Cardiology and rheumatology,  
3. Department of pediatrics

Medical university – Varna, Bulgaria, Problems of Infectious and Parasitic Diseases, 2000, 28,  
2, 20-22

### Summary

Reactive arthritis is inflammatory articulation disease caused by many bacteria, including *Yersinia enterocolitica*. This microorganism induced arthritis is usually mastered for some

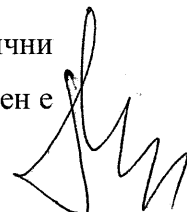
months, but incases with subacute and chronical recurrent course often makes diagnostic, therapeutic and prognostic problems, interesting to be discussed. Purpose: To create a prognostic model for proving the diagnostic value of clinical-immunology criteria inpatients suffering Yersinia enterocolitica induced reactive arthritis never mind the antibacterial and/or immunomodulating therapy. Material and Methods: 37 patients with Yersinia enterocolitica induced reactive arthritis were tested. they were divided into three groups according to the treatment: (i) with Doxycyclin ® (ii) with Sulfasalazin ® and (iii) with nonsteroidal anti-inflammatory medicines and physiotherapy. The results were processed by individual, matrix and nonparametric analysis. Results: Mathematical value of index M, processed by variation analysis showed tendency for decline in patients treated with Doxycyclin ® ( $p < 0.005$ ). Patients treated with Sulfasalazin ® demonstrated tendency for favorable affect what was also seen for patients in the third group. It is clear that pants with inflammatory character and sacroiliitis persisted in positive correlation in contrast to the other clinical criteria. Decrease or disappearance of relative level of agglutinating antibodies as well as clinically expressed urethritis, prostatitis (cervicitis) was established. The results imposed rearranging of assessment criteria in two groups: A-connected with engagement of spinal column and articulation sacroiliacs ( $r = -0.15; -0.46; -0.56$ ). Conclusion: spondyloarthropathy persists regardless of the type of treatment. Serum antibody levels and clinically manifested cervicitis / prostatitis and urethritis are defined as related to etiology, not prognosis. Key words: Yersinia enterocolitica, reactive arthritis, therapy and evolution

- 
3. T. Shivacheva, D. Karastatev, Radkov, Y., Bojkova, K., Reactive arthritis  
- What we know till now, Revmatologija, 2002, 10, 4, 3 – 9

**ISSN:1310-0505**

**Резюме**

Реактивният артрит (РеА) е възпалително ставно заболяване с добре проучена етиология, която се обогатява в светлината на новите познания. Понятието РеА е въведено през 1969 г., заболяването продължава да бъде обект на интензивни научни изследвания по отношение на интимните имунопатогенетични механизми, терапевтични подходи и прогноза. Все още не е ясно дали HLA-B27 или друг тясно свързан антиген е



отговорен за генетичната „податливост“ на организма да отключва заболяване. Тази област е обект на сериозни научни изследвания. Обсъжда се възможността генетичният фон на гостоприемника да е „виновен“ за отключване, прогресия на заболяването и прогнозата при болни от РеА. Известно е, че пациентите с РеА могат да прогресират до анкилозиращ спондилит години след началото на заболяването. Последните открития за имунопатогенетичните механизми разкриват възможността за развитие на артрит, подобен на ревматоиден артрит. Интензивни научни проучвания са проведени с оглед създаване на терапевтичен модел в съответствие с настоящите знания за "мистерията" РеА.

---

Reactive arthritis - what we know till now

Shivacheva, T., Karastatev, D., Radkov, Y., Bojkova, K

Revmatologija, 2002,10, 4, 3-9

### **Summary**

Reactive arthritis (ReA) is an inflammatory joint disease with well-studied etiology, which enriches in the light of the recent knowledge. The concept ReA is initiated in 1969 but it continues to be an object of intensive scientific research, as regards to intimate immunopathogenic mechanisms, treatment procedures and prognosis. There are several formations of scientific researchers, who announced without interruption new interesting data about ReA. It is not yet clear, whether HLA-B27 or other closely connected antigen is responsible for the genetic susceptibility to trigger infections in some individuals. This is an object of serious scientific research. The possibility the genetic background of the hospitable subject to be "guilty" for the run, progression of the disease and the prognosis in patients with ReA is discussed. It is known that patients with ReA may suffer from ankylosing spondylitis years after beginning of the illness. The recent findings about immunopathogenic mechanisms reveal the possibility of developing arthritis similar to rheumatoid arthritis. Scientists work heavily on creating of therapeutic model in correspondence to the present knowledge of the "mystery" ReA.

---



4. T. Shivacheva, K. Bojkova, D. Karastatev, Y. Radkov, Treatment of reactive arthritis caused by *Yersinia enterocolitica* with Tarivid - Clinical and microbiologic data, *Revmatologiya*, 2002, 10, 3, 48-51

ISSN:1310-0505

### Резюме

Клиничната ефикасност на Офлоксацин (Tarivid - Aventis, tabl. 0.200) и Сулфасалазин (Sulfaenterin tabl. 0.500) е изследвана в открито двумесечно проучване при 21-ма болни от реактивен артрит. Диагнозата е поставена въз основа на критериите на Европейската група за спондилартропатия. Офлоксацин е комбиниран със Сулфасалазин и нестероидни противовъзпалителни средства. Ефикасността на лечението е оценена чрез клинични критерии, лабораторни изследвания на възпалителната активност и титър на антитела срещу *Yersinia enterocolitica* - серотип 03. Продължителност на сутрешната скованост, броя на оточни стави, броя на болезнени стави, СУЕ и стойност на фибриноген показват значително подобрение в края на втория месец, в сравнение със начални стойности ( $p < 0,05$ ). Стойността на антителата срещу *Yersinia enterocolitica* - серотип 03 е потисната под 1: 200. Tarivid в оптимална доза за 2 месеца в комбинация със Сулфасалазин и нестероидни противовъзпалителни лекарства води до клинична и лабораторна ремисия.

---

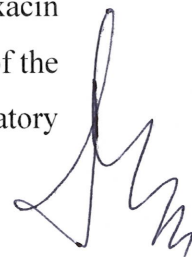
Treatment of reactive arthritis caused by *Yersinia enterocolitica* with Tarivid - clinical and microbiologic data

Shivacheva, T., Bojkova, K., Karastatev, D., Radkov, Y.

*Revmatologiya*, 2002, 10, 3, 48-51

### Summary:

The clinical efficacy of Ofloxacin (Tarivid - Aventis, tabl. 0.200) and Sulfasalazin (Sulfaenterin tabl. 0.500) was observed in an open two-month study of 21 out-patients with reactive arthritis. The diagnosis is based on the criteria of the European Spondylarthropathy Group. Ofloxacin was combined with Sulfasalazin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The efficacy of the treatment was evaluated on the base of the clinical criteria, laboratory tests of the inflammatory



activity and the titer of the antibodies against *Yersinia enterocolitica* - serotype 03. The intensity of the morning stiffness, the number of swelling joints, the number of painful joints, ESR and the value of fibrinogen were improved significantly in comparison with the start values at the end of the second month ( $p < 0.05$ ). The value of the antibodies against *Yersinia enterocolitica* - serotype 03 was suppressed under 1: 200. Tarivid in an optimal dose for 2 months in combination with Sufasalazin and non-steroidal anti-inflammatory drugs induces clinical and laboratory remission.

- 
5. T. Shivacheva, Sn. Goreva, M. Mitkova, S. Kutsarova, Karastatev D, Arava. for treatment of rheumatoid arthritis (a 2-year experience), *Revmatologiya*, 2003, 11, 1-2, 59-64

**ISSN:1310-0505**

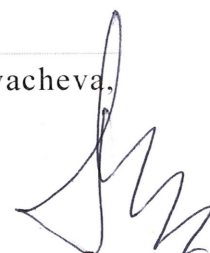
### **Резюме**

Терапевтичната ефективност и клиничната поносимост на Arava (Leflunomide) са изследвани в открито проучване при 163<sup>ма</sup> болни от ревматоиден артрит (РА). Според давността на РА, болните са разделени на две групи: група с ранен (давност < от една година) и дългогодишен (давност > една година) РА. При болни с ранен РА се установява бързо и значително повлияване на оценъчните критерии (3-6-и месец). Пациентите, страдащи от напреднала форма на РА, показват подобна промяна, но без да достигнат пълна клинична ремисия. Шест от болните (3,68%) отпадат пред двугодишния период на наблюдение, поради нежелани реакции. Най-честият регистриран страничен ефект на Leflunomide е косопад (18,40%), но само при 3<sup>ма</sup> от болните това беше причина за преустановяване на лечението. При 8 от болните (4,91%) са регистрирани кожни обриви, а при други 11 (6,75%) - загуба на тегло. В заключение, Arava (Leflunomide) има бърз терапевтичен ефект и сравнително малко нежелани реакции и е подходящ за дългосрочно лечение както при ранен, така и при напреднал РА.

---

Arava for treatment of rheumatoid arthritis (a 2-year experience) T. Shivacheva, Sn. Goreva, M. Mitkova, S. Kutsarova, D. Karastatev,

*Revmatologiya*, 2003, 11, 1-2, 59-64



**Summary:**

The therapeutic efficacy and clinical tolerability of Arava (Leflunomide) were tested in an open label study in 163 patients with rheumatoid arthritis (RA). According to RA duration, patients are divided into two groups: a group with early (duration <one year) and long term (duration > one year) RA. In patients with early RA, a rapid and significant impact of the evaluation criteria (3-6 months) was found. Patients suffering from advanced form of RA show a similar change, but without complete clinical remission. Six patients (3.68%) dropped out of two-year follow-up due to adverse reactions. The most common side effect reported with Leflunomide was hair loss (18.40%), but only in 3 patients did this cause treatment to be discontinued. In 8 of the patients (4.91%), skin rashes were registered and in the other 11 (6.75%), weight loss was reported. In conclusion, Arava (Leflunomide) has a rapid therapeutic effect and relatively few side effects and is suitable for long-term treatment in both early and advanced RA.

6. T. Shivacheva, Evaluation of the activity of RA and sustained remission in patients ongoing biological therapy, *Revmatologiiia (Bulgaria)*, 2019, 27,1, 16-23

**ISSN:1310-0505**

**Резюме**

Целта на изследването е да се установи честотата и продължителността на ремисия и ниската активност на заболяването при пациенти с РА, които провеждат продължително лечение със синтетични и биологични средства (DMARDs) в реални условия. В условията на ретроспективен анализ на данни от реалната клинична практика са включени 209 пациенти, страдащи от РА. Индексите на активност на РА при всички пациенти са анализирани през последната година на лечение с bDMARDs. Средната възраст на пациентите е 59,01 години. Доминиращият пол е женски (84,6%). Началото на лечението с биологична терапия се забавя със средно 8,21 година. Установена е значителна разлика в изменението на изследваните индекси на активността на РА, които са изчислени в началото на 6-ия и 12-ия месец. Има обща тенденция към понижаване на стойностите на тези показатели. В началото на наблюдавания период пациентите

ремисия (DAS28 CRP) са приблизително 3 пъти по-малко -11% (n = 23) в сравнение с тези в края на изследването - 32,99% (n = 64) (p <0,001). В 10% от случаите трайна ремисия се наблюдава и според двата комбинирани индекса (DAS28 ESR и DAS28 CRP) (p <0,001). Днес правилният начин е стратегията "treat to target". Целта е намаляване на активността на болестта до много ниски нива (или ремисия) и постигане на дългосрочна ремисия, която сега е реална и постижима.

---

### Evaluation of the activity of RA and sustained remission in patients ongoing biological therapy

T. Shivacheva,

Revmatologija (Bulgaria) 2019, 27, 1,16-23

The aim of the study is to establish the frequency and sustained remission and low disease activity in patients with RA in the course of long-term treatment with synthetic and biological means (DMARDs) in real conditions. In the conditions of retrospective data analysis of real clinical practice, there were included 209 patients suffering from RA. Activity indexes of RA in all patients were analyzed in the last year of treatment with bDMARDs. The average age of the patients is 59,01 years old. The dominant sex is female (84.6%). The beginning of treatment with biological therapy is delayed with the average of 8.21 year. In all activity indexes of RA, which were monitored in the beginning of the 6th and the 12th months, there was established a significant difference in their variation for the periods surveyed. There is a general trend towards lowering the values of our indicators. In the beginning of the monitored period, the patients going into remission (DAS28 CRP) are approximately 3 times less -11% (n = 23) in comparison with those in the end of the study - 32.99% (n = 64) (p < 0.001). In 10% of the cases a sustained remission is observed by both combined indexes (DAS28 ESR and DAS28 CRP) (p < 0.001). Today the accurate way is the "treat to target" strategy. The purpose is lowering the activity of the disease to very low levels (or remission) and achieving a long-term remission which is now real and achievable.

---



7. T. Shivacheva, Real-life data – a characteristic of RA in patients with cardiovascular diseases on the background of treatment with biological agents, *Revmatologiya (Bulgaria)*, 2019, 27, 3, 10-17.

DOI: <https://doi.org/10.35465/27.3.2019.pp10-17>.

**ISSN:1310-0505**

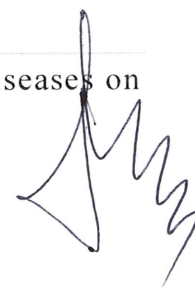
**Резюме:**

Целта на изследването е да се анализират данните от реалния живот, за да се характеризират пациенти с РА и сърдечно-съдови заболявания, лекувани с биологични средства. В ретроспективно проучване са разгледани данни от реална клинична практика, при включени 195 пациенти със серопозитивен РА, които се лекуват с биологични средства. При пациенти със съществуващи ССЗ през периода на изследването бяха открити значително по-високи средни стойности на СУЕ (23,95 спрямо 19,31,  $p = 0,031$ ) и CRP (6,41 срещу 3,36,  $p = 0,004$ ). За разлика от лабораторните параметри, средните стойности на клиничните параметри на РА – ББС, БОС и VAS, не показват значителна разлика при пациенти със или без ССЗ. Средната стойност на DAS28 (СУЕ) за периода на проучването е значително по-висока при пациенти със ССЗ (3.7 спрямо 3.39,  $p = 0.002$ ) в сравнение с тези без ССЗ. DAS28 (CRP) показва същата тенденция. При пациенти със ССЗ средната стойност за периода на проследяване е 3.21, а при пациенти без ССЗ – 2.88 ( $p < 0.001$ ). Резултатите от това проучване при болни от РА, провеждащи лечение с биологични средства в реалния живот, извън условията на клинично проучване, показват, че независимо от лечението, болните със ССЗ продължават да поддържат по-високо фоново възпаление. Необходима е оптимизация на терапевтичното поведение в реалния живот, за да се подобри дългосрочната прогноза за тези пациенти.

Ключови думи: ревматоиден артрит, сърдечно-съдови заболявания, биологични агенти, данни от реалния живот.

---

Real-life data – a characteristic of RA in patients with cardiovascular diseases on the background of treatment with biological agents





**Summary:**

The purpose of this study is to analyze real-life data in order to characterize patients with RA and cardiovascular diseases that are treated with biological agents. In a retrospective study, data from real clinical practice were analyzed in 195 patients with seropositive RA, which are being treated with biological agents. In patients with existing CVD, significantly higher mean ESR values (23.95 vs. 19.31,  $p = 0.031$ ) and CRP (6.41 vs. 3.36,  $p = 0.004$ ) were detected over the period of the study period of treatment. In contrast to the laboratory parameters, mean values of clinical parameters of RA  $\square$  TJC, SJC and VAS clinical signs did not show a significant difference in patients with and without CVD. The time average value of DAS28 (ESR) during the study period was significantly higher in patients with CVD (3.7 vs. 3.39,  $p = 0.002$ ) compared to those without CVD. DAS28 (CRP) shows the same trend. In patients with CVD, the time average value of the follow-up indicator was 3.21, and in patients without CVD, 2.88 ( $p < 0.001$ ). The results of this study, in PA patients conducting treatment with biological agents in the real life, outside of the clinical study conditions, demonstrate that independently of treatment, patients with CVD continue to maintain higher background inflammation. An optimization of therapeutic behavior in real life is necessary to improve the long-term prognosis of these patients.

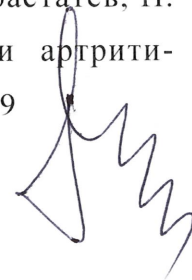
Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases, biological agents, real life data.

ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ ИЗВЪН СПРАВКА ЗА МИНИМАЛНИ  
НАУКОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ, ПУБЛИКУВАНИ В РЕФЕРИРАНИ  
СПИСАНИЯ С НАУЧНО РЕЦЕНЗИРАНЕ

1. В. Йонкова., Т. Шивачева, Сн. Горева, Г. Димитров, Д. Карастатов, Н. Пенков, К. Божкова, Йерсиниозни и хламидиални реактивни артрити-клинични особености и прогноза, Ревматология, 1994 2, (2), 15-19

ISSN: 0204-9155

**Резюме:**



При 36 болни (20 мъже и 16 жени) въз основа на клинични и серологични изследвания е приета диагноза йерсиниозен или хламидиален реактивен артрит. При 18 от тях е проведено лечение с тетрациклинов препарат, а при останалите - с други антибиотици или химиотерапевтици. Всички болни са получавали нестероидни противовъзпалителни средства. Анализирани са тригодишна прогноза в зависимост от клиничните особености, своевременността и вида на противовъзпалителното лечение и титъра на антитела срещу *Yersinia enterocolitica* серотип 03 и 09 и *Chlamydia trachomatis*. В края на наблюдението при 47 % от болните се установява клинично подобрене и липса на белези за артрит. При *Yersinia triggered* реактивни артрити се очертава по-добра далечна прогноза. При част от болните се установява персистиране на клинични прояви и значителна загуба на трудоспособност. Прави се изводът, че тази група реактивни артрити имат благоприятна прогноза при своевременно (ранно) започване на лечението с подходи антибиотик или химиотерапевтик.

Ключови думи: реактивен артрит, йерсиниозна инфекция, хламидиална инфекция. прогноза; медикаментозна терапия

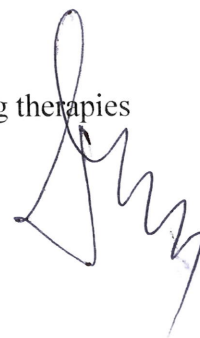
---

*Yersiniosis and chlamydial reactive arthritis - clinical features and prognosis*

**Summary:**

In 36 patients (20 men and 16 women), a diagnosis of yersiniosis or chlamydial reactive arthritis was made on the basis of clinical and serological studies. 18 of them were treated with tetracycline and the rest with other antibiotics or chemotherapists. All patients received non-steroidal anti-inflammatory drugs. Analyzed in the three-year prognosis according to clinical features, timeliness and type of anti-inflammatory treatment and antibody titer against *Yersinia enterocolitica* serotype 03 and 09 and *Chlamydia trachomatis*. At the end of follow-up in 47% of patients with established clinical improvement and lack of signs of arthritis. With *Yersinia triggered* reactive arthritis, a better long-term prognosis emerges. Some patients experience persistent clinical manifestations and significant disability. It is concluded that this group of reactive arthritis has a favorable prognosis for "early (early) initiation of antibiotic or chemotherapy approaches.

Keywords: reactive arthritis. yersinia infection, chlamydial infection. prognosis; drug therapies



---

2. **Т. Шивачева, Д. Карастатов, А. Пенев, Н. Пенков, Св. Георгиев,**  
Случай на ревматоиден артрит с тежки проводни нарушения, Ревматология,  
1999, 7, 2, 42-44

**ISSN 1310-0505**

**Резюме:**

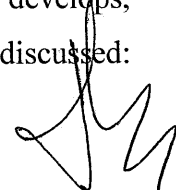
Представен е случай на болен от ревматоиден артрит от „предбиологичната“ ера. Поради проявена непоносимост или странични явления към наличните синтетични болестопроменящи медикаменти се провежда симптоматично лечение с нестероидни противовъзпалителни средства и кортикостероиди, персистира висока активност на РА. Осъществено е лечение с плазмафереза без значим резултат по отношение на активността на РА. На този фон, на 47 – годишна възраст се развива рестриктивен тип сърдечна недостатъчност и пълен AV блок с MAS синдром. Имплантиран е постоянен кардиостимулатор, регистриран е стабилен ритъм в следващите месеци. Развива се задълбочаваща се сърдечна недостатъчност, която е медикаментозно неконтролируема и води до летален изход. Като причини за смъртта се обсъждат: при задържаща се висока активност на РА развитие на васкулит на малки съдове и амилоидоза, ангажиращи AV-съединение и миокарда.

---

Case of rheumatoid arthritis with serious conduct disorders

**Summary**

A case of a patient with rheumatoid arthritis from the "pre-biological" era is presented. Symptomatic treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids is ongoing and persistent high activity of RA due to intolerance to currently available synthetic disease-modifying drugs. Plasmapheresis was performed with no significant result with respect to the course of RA. Against this background, at the age of 47, restrictive heart failure and complete AV block with MAS syndrome developed. A permanent pacemaker was implanted and a stable rhythm was recorded in the coming months. Deepening heart failure develops, which is medicamentally uncontrollable and results in death. The causes of death are discussed:



with sustained high activity of RA - vasculitis of small vessels and amyloidosis, engaging AV-compound and myocardium.

---

3. T. Shivacheva, DAS28 (ESR) and DAS28 (CRP) –are they interchangeable to measure the activity of rheumatoid arthritis in response to treatment with biological agents? *Folia medica*, 2020,62, 2 (in press)

**ISSN 0204 8043**

### **Summary**

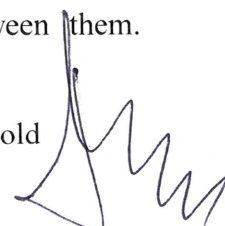
The European League Against Rheumatism do not specify which Disease Activity Score 28 should be used.

**The aim** of the study is to check whether Disease Activity Score-28 (Erythrocyte Sedimentation Rate) and Disease Activity Score-28 (C-Reactive Protein) represent equally the activity of RA in the course of treatment with biological agents.

**Material and method:** In a retrospective study analyzed database of real clinical practice for a 12-month period of biological treatment of RA. Disease Activity Score-28 (Erythrocyte Sedimentation Rate) and (C Reactive Protein) are compared at the start and at the end of the study.

**Results:** The mean difference between both Disease Activity Score 28 at the beginning of the study is  $-0.48(0.52)$  ( $p<0.001$ ), at the end  $-0.51(0.46)$  ( $p<0.001$ ). There is a significantly lower proportion of patients with  $< 3.2$  value of the Disease Activity Score- 28 (Erythrocyte Sedimentation Rate) compared to those with  $> 3.2$  value at the two points of estimated (18.46%0 m,  $p<0.001$ ) (40.51%12 m  $p=0.005$ ). Established a significantly higher proportion of patients with DAS28 (CRP)  $<3.2$  at the end of the period (69.74%12 m) ( $p<0.001$ ). The activity estimates  $<3.2$  have a significant proportion of discordance between the both Disease Activity Score-28 and low to weak level of agreement ( $\kappa = 0.235-0.464$ ) between them. Discrepancies are unrelated to the type (anti-TNF  $\alpha$  or not) medicaments.

**Conclusion:** The two DAS28 variants are not interchangeable with the same threshold



for low RA activity in measuring the response to biological therapy.

DAS28 (ESR) И DAS28 (CRP) – дали са взаимозаменяеми при измерване на активността на ревматоиден артрит в отговор на лечение с биологични агенти

**Резюме:**

Европейската лига срещу ревматизма не уточнява кой вариант на DAS 28 има предвид.

**Целта** на изследването е да се провери дали оценката на активността на заболяването-28 (скорост на утаяване на еритроцитите) и оценката на активността на заболяването-28 (С-реактивен протеин) представляват еднакво активността на РА в процеса на лечение с биологични агенти.

**Материал и метод:** В ретроспективно проучване е анализирана база данни от реална клинична практика за 12-месечен период на биологично лечение на РА. Оценка на активността на заболяването-28 (скорост на утаяване на еритроцитите) и (С реактивен протеин) се сравняват в началото и в края на изследването.

**Резултати:** Средната разлика между двете оценки на активността на заболяването 28 в началото на изследването е -0,48 (0,52) ( $p < 0,001$ ), в края -0,51 (0,46) ( $p < 0,001$ ). Има значително по-малка част от пациентите с  $< 3,2$  стойност на показателя за активност на заболяването - 28 (скорост на утаяване на еритроцитите) в сравнение с тези с  $> 3,2$  стойност в двата изследвани момента (18,46% 0 м.,  $p < 0,001$ ) (40,51% 12 м.,  $p = 0,005$ ). Установен е значително по-висок дял на пациентите с DAS28 (CRP)  $< 3.2$  в края на периода (69.74% 12 м.) ( $p < 0.001$ ). Оценките на активността на заболяването  $< 3.2$  показват значително разминаване между двата показателя за активност на заболяването-28 и ниското до слабо ниво на съгласие (капа = 0,235-0,464) между тях. Разминаванията не са свързани с типа (анти-TNF  $\alpha$  или не) лекарства.

**Заклучение:** Двата варианта на DAS28 не са взаимозаменяеми с един и същ праг за ниска активност на РА при измерване на отговора на биологичната терапия.

ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ ИЗВЪН СПРАВКА ЗА МИНИМАЛНИ  
НАУКОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ, ПУБЛИКУВАНИ В НЕРЕФЕРИРАНИ  
СПИСАНИЯ С НАУЧНО РЕЦЕНЗИРАНЕ



4. Д. Ненов, К. Ненов, **Т. Шивачева**, Г. Паскалев, Г. Димитров, Плазмафереза в комплексното лечение на болни от ревматоиден артрит Нефрология и Урология, 1994, 25 (2), 1-5

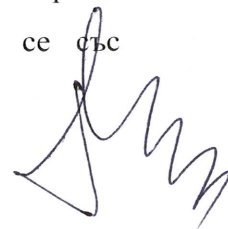
**Резюме:**

През последните години екстракорпорални методи за почистване на кръвта се прилагат при лечение на автоимунни заболявания. Плазмафереза (ПФ) се прилага при висока степен на активност на РА и бързо прогресиращ ход, при неповлияване от лечение с „базисни средства“, а също и при прояви на васкулит.

Цел на проучването е да се проследи клиничното повлияване и да се установят имунологичните промени след прилагане на ПФ при болни от РА.

При 4 болни (жени) от РА (по ARA) с висока активност, на средна възраст 56 г., бяха проведени 10 ПФ през интервал от 5 дни с извличане средно по 1223 мл. плазма на сеанс. При всички предварително е проведено базисно лечение без да се постигне клинична и лабораторна ремисия. Извлечената плазма се заместваше с адекватни вливания на водно-електролитни разтвори и нативна плазма в съотношение 2:1 Бяха оценени следните показатели: ЦИК; имуноглобулини; фагоцитарна активност; общ комплемент и неговата С3 фракция.

Резултати и обсъждане: При всички болни беше постигнато сравнително добро, но краткотрайно клинично и параклинично повлияване: намаляване интензитета на болката, на продължителността на "сутрешната скованост", на СУЕ и др. Не беше регистрирана промяна в титъра на аглутинационния тест на Waaler Rose. Преди започване на лечението с ПФ стойностите на имуноглобулините от трите класа бяха в границите на нормата. След проведените плазмаферези не последваха значими промени в нивата им. Подобни бяха получените резултати при изследване на общия комплемент и неговата С3 фракция. В началото на лечението с ПФ болните бяха със силно потисната фагоцитарна активност на полиморфонуклеарните левкоцити. ПФ оказва деблокираща функция спрямо претоварената ретикуло-ендотелна система, изразяваща се със



стимулиране на фагоцитозата и с достигане на нормалните параметри. Най-съществени промени се регистрираха в стойностите на ЦИК. Те бяха редуцирани значително.

Заклучение: ПФ приложена в комплексното лечение на болни от РА довежда до значителна, но краткотрайна клинична ремисия. С нея се постига имуномодулация, но е необходима поддържаща цитостатична терапия.

---

### Plasmapheresis in the complex treatment of patients with rheumatoid arthritis

Nenov D., K. Nenov, T. Shivacheva, G. Paskalev, G. Dimitrov, Nephrology and Urology, 1994, 25 (2), 1-5

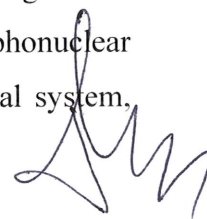
#### Summary:

In recent years, extracorporeal blood purification methods have been used in the treatment of autoimmune diseases. Plasmapheresis (PF) is used with a high degree of RA activity and a rapidly progressing stroke, with no response to 'basic agents', and with vasculitis.

The aim of the study is to monitor clinical response and to detect immunological changes after PF administration in RA patients.

In 4 patients (RA patients) with high activity, at an average age of 56, 10 PFs were performed at 5-day intervals with a mean extraction of 1223 ml. plasma per session. In all, pre-treatment was performed without clinical and laboratory remission. The recovered plasma was replaced by adequate infusions of aqueous-electrolyte solutions and native plasma at a 2: 1 ratio. The following indicators were evaluated: CEC; immunoglobulins; phagocytic activity; total complement and its C3 fraction.

Results and Discussion: A relatively good but short-term clinical and paraclinic response was achieved in all patients: reduction of pain intensity, duration of morning stiffness, ESR, etc. No change in the titer of the Waaler Ross agglutination test was recorded. Before starting PF baking, the immunoglobulins of the three classes were within the normal range. After plasmapheresis, no significant changes in their levels followed. Similar results were obtained when examining total complement and its C3 fraction. At the beginning of PF treatment, patients had severely suppressed phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes. PF exerted a deblocking function on the congested reticulo-endothelial system.



expressed by stimulating phagocytosis and reaching normal parameters. The most significant changes were recorded in the CEC values. They were significantly reduced.

Conclusion: PF administered in the complex treatment of RA patients results in significant but short-term clinical remission. It achieves immunomodulation, but sustained cytostatic therapy is required.

- 
5. К. Божкова, **Т. Шивачева\***, Сн. Горева\*, Г. Димитров\*, Д. Карастатов\*, Н. Пенков\*, *Yersinia enterocolitica*-реактивен артрит - лечение и прогноза след три години, Спешна медицина, 1995, 4, 46-47

**ISSN 0861-9964**

Медицински университет - Варна, Катедра по микробиология и вирусология,

\*Катедра по кардиология и ревматология

Резюме

23-ма пациенти с *Yersinia enterocolitica* реактивен артрит са лекувани с Доксициклин, Салазопирин и с нестероидни противовъзпалителни средства. След тригодишен период се прави преценка за наличието или липсата на болки в гръбначния стълб и/или ниско в кръста с възпалителен характер, сакроилеит, уретрит, простатит/цервицит и серумни антитела. Установява се, че прогнозата не се повлиява от приемането на посочените лечебни препарати и не се предотвратява хронифицирането на заболяването.

Ключови думи: *Yersinia enterocolitica*, реактивен артрит, доксициклин, салазопирин, нестероидни средства, прогноза след 3 години

---

*Yersinia enterocolitica*-reactive arthritis - treatment and prognoses after three years

K. Bozhkova, T. Shivacheva \*, Sn. Goreva \*, G. Dimitrov \*, D. Karastatev \*, N. Penkov\*





University of Medicine - Varna, Department of Microbiology and Virology,

\* Department of Cardiology and Rheumatology

Emergency Medicine, 1995, 4, 46-47

### Summary

23 patients with *Yersinia enterocolitica* reactive arthritis were treated with Doxycycline, Salazopyrin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. After a three-year period, the presence or absence of spinal pain and / or low back pain with inflammatory character, sacroiliitis, urethritis, prostatitis / cervicitis, and serum antibodies is evaluated. It is established that the prognosis does not affect the administration of these medicines and does not prevent the chronicity of the disease.

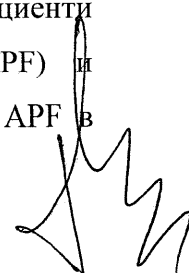
Keywords: yersinia enterocolitica, reactive arthritis, doxiciclin, salazopirin, nesteroidal products, forecast after 3 years

6. Б. Върбанова, Д. Карастатов \*, С. Балев \*\*, Т. Шивачева \*, С. Горева \*,  
 Антикератин антиперинуклеарен фактор и антитела - серологични маркери  
 за ревматоиден артрит, Scripta Scientifica Medica. 1997, 29,. 3, стр. 143-140  
**ISSN 1314-6408**

Катедра по педиатрия, \* Катедра по кардиология и ревматология и

\*\* Лаборатория по клинична имунология, Медицински университет - Варна, Варна

Ревматоидният артрит проявява широк спектър от антитела, най-характерният за които е ревматоидният фактор. Има три антитела, насочени срещу епителни компоненти, притежаващи висока специфичност за това заболяване - антиперинуклеарни антитела, антикератинови антитела и антитела срещу междинни нишки. Изследвахме 46 пациенти с ревматоиден артрит за наличието на антиперинуклеарен фактор (APF) и антикератинови антитела (АКА). Установихме значително преобладаване на APF в



серумите на пациентите (78%), както и на АКА (57%). Резултатите бяха сравнени с контролни групи. Има значима корелация с наличието на ревматоидни фактори в серумите на пациенти с РА.

Ключови думи: антиперинуклеарен фактор, антикератинови антитела, ревматоиден артрит, имунофлуоресценция

---

Antikeratin antiperinuclear factor and antibodies - serologic markers for rheumatoid arthritis

B. Varbanova, D. Karastatev\*, S. Balev\*\*, T. Shivacheva\*, S. Goreva\*

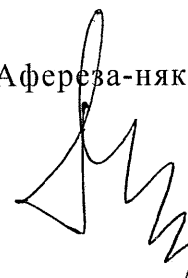
Department of Pediatrics \*Department of Cardiology and Rheumatology and \*\* Laboratory of Clinical Immunology, Medical University of Varna, Varna, Scripta Scientifica Medica, 1997, vol. 29, Suppl. 3, pp. 143-140

Rheumatoid arthritis exhibits wide range of antibodies, most characteristic of which is the rheumatoid factor. There are three antibodies directed against epithelial components possessing high specificity for this disease - antiperinuclear factor, antikeratin antibodies, and antibodies against intermediate filaments. We investigated 46 patients with rheumatoid arthritis for the presence of antiperinuclear factor (APF) and antikeratin antibodies (AKA). We found a significant prevalence of APF in the patients' sera (78 %) as well as of the AKA (57 %). The results were compared with control groups. There was a significant correlation with the presence of rheumatoid factors in the RA patients' sera.

Key-words: Antiperinuclear factor, antikeratin antibodies, rheumatoid arthritis, immunofluorescence

---

7. И. Балабански, Д. Карастатев, Д. Паскалев, **Т. Шивачева**, Афереза-някои съвременни аспекти, Нефрология, 2005, 11, 46-51



**Резюме**

Представен е обзор на медицинската литература, свързана със съвременните постижения и практики при аферезните методи. Включено е кратко описание на утвърдените и нововъведените методи. Представена е статистика за приложението на тези техники по света и е приложена осъвременена таблица с показанията за афереза при различни нозологични единици.

---

## APHERESIS - SOME CONTEMPORARY ASPECTS

### Summary

A review of the medical literature related to contemporary achievements and practices in apheresis methods is presented. A brief description of the approved and newly introduced methods is included. Statistics on the application of these techniques worldwide are presented and an updated table of apheresis indications for different nosological units is provided.